UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

ANNEE 1971

N° 25

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CREUSAT Pascal

Externe des Hôpitaux de REIMS

Né le 25 Mars 1940 à LUNEVILLE (54)

Présentée et soutenue publiquement le 16 JUIN 1971

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

Président : Monsieur Pierre QUEREUX Professeur

UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1971

N° 25

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

C R E U S A T Pascal

Externe des Hôpitaux de REIMS

Né le 25 Mars 1940 à LUNEVILLE (54)

Présentée et soutenue publiquement le : 16 JUIN 1971

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

Président : Monsieur Pierre QUEREUX, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE REIMS FACULTE DE MEDECINE

Etablissement public à caractère scientifique et culturel.

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS..... M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS..... MM. H. EZES
L. VILDE

Professeurs Honoraires.....MM A. JACQUINET
M. LEULIER
R. LEFEVRE

Doyen, Président de l'E. P. C. S. C. : H. GEOFFROY

PROFESSEURS TITULAIRES

MM

J. BASTIEN..... Clinique Chirurgicale

J. BOREL..... Biochimie médicale

H. CHOISY..... Pharmacologie

G. DROPSY..... Bactério-Viro-Immunologie.

J. M. DUBOIS DE MONTREYNAUD..... Pathologie expérimentale

H. EZES..... Clinique Obstréticale

M. FANDRE..... Clinique de Pédiatrie et puériculture

H. GEOFFROY..... Pathologie Médicale

P. QUEREUX..... Anatomie

J. RIVES..... Pathologie Chirurgicale

J. VALEYRE..... Biophysique médicale

L. VILDE..... Clinique médicale

D. ZAGURY..... Histologie-Embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM

T. CAULET..... Anatomo-Pathologique

R. NATAF..... Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM

G. BOFFA..... Biochimie médicale

P. GAUGE..... Physiologie

Y. GERARD..... Chirurgie générale

G. PETIT MAIRE..... Hygiène, médecine préventive et médecine du travail.

J. RISTELHUEBER..... Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM

M. JACQUET..... Anatomie pathologique

R. LARDENNOIS..... Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM

J. J. ADNET..... Anatomie pathologique

A. BAJOLET..... Cardiologie

J. BOY..... Hématologie

A. CATTAN..... Cancérologie

R. COFFIN..... Pédiatrie

P. COUDOUX..... Médecine générale

G. DELTOUR..... Biophysique

J. DEVILLE..... Médecine interne

M. DUFOUR..... Médecine générale

J. GOUGEON..... Médecine générale

J. F. GUYOT..... Neuro-chirurgie

M. HARDEL..... Cardiologie

S. KOCHMANN..... Pneumo-phtisiologie

M. LEUTENEGGER..... Médecine générale

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542719_0015

J. MORICE	Neuro-psychiâtrie
H. NICAISE	Chirurgie générale
S. PAROT	Physiologie
G. PASCALIS	Neuro-psychiâtrie
F. PENNAFORTE	Pédiâtrie
M. RANDOUX	Chimie biologique
Melle J. RENDOING	Anesthésiologie
M. SEGAL	Electroradiologie
P. WAHL	Gynécologie & Obstétrique
P. ZEITOUN	Histologie - Embryologie

Secrétaire.....M. R. DOHAIN

Bibliothécaire.....Mme J. PITHOIS

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A Monsieur le Professeur Pierre Q U E R E U X

Professeur Titulaire de la Chaire d'Anatomie
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS

Gynécologue de l'Institut Jean Godinot

Chevalier des Palmes académiques

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Qui nous a fait le grand honneur de
présider notre jury de thèse.

Nous le prions d'accepter nos très
respectueux remerciements.

A nos juges

Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Francois GUYOT

Maître de Conférences Agrégé en Neuro-Chirurgie

Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Jacques ADNET

Maître de Conférences Agrégé en Anatomie Pathologique.

Monsieur le Professeur Agrégé Jean DEVILLE

Maître de Conférences Agrégé en Médecine Interne.

Qu'ils reçoivent ici l'expression de notre reconnaissance pour avoir accepté de juger cette thèse.

A Monsieur le Docteur Pierre G E R M A I N

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service au Centre Hospitalier Universitaire de Reims

Qui, après nous avoir accueilli à trois reprises dans son service a inspiré, guidé la rédaction de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments dévoués et de notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean Q U E N T I N

Médecin des Hôpitaux

Chef du Service d'Ophtalmologie au Centre Hospitalier Universitaire de Reims.

Qui nous a apporté son aide précieuse dans ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.

A nos Maîtres du Centre Hospitalier Universitaire de Reims,

Messieurs :

Le Professeur M. FANDRE

Le Docteur P. GERMAIN

Le Docteur P. GIRARD

Le Docteur L. HARMEL

Le Professeur A. JACQUINET

Le Professeur R. LARDENNOIS

Le Professeur J. RIVES

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A nos Professeurs de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims.

En témoignage de notre gratitude.

A ma Femme

A mes Parents

A ma Famille

A mes Amis

Nous dédions ce travail.

A Madame J. PITHOIS

A Mademoiselle LE CORRE

Bibliothécaires

Qui nous ont aidé dans nos recherches bibliographiques.

A Monsieur Denis GERMAIN

Laboratoire de Photologie
du Centre Hospitalier Universitaire de Reims

Qui nous a permis de réaliser les principaux documents iconographiques de ce travail.

Avec nos remerciements.

INTRODUCTION

L'étude de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU va nous faire pénétrer dans un domaine peu courant de la pathologie, celui des "Phacomatoses".

Etymologiquement le terme grec "phakos" signifie lentille ou tache, d'où par analogie il s'est appliqué au terme latin de "naevus".

En 1921, Van der HOEVE, un ophtalmologiste, a créé son dérivé "Phakome", pour désigner des tumeurs, de nature naevoïde, de la peau, du système nerveux et de la rétine, communes à trois affections souvent héréditaires et familiales dont il voulait souligner la parenté clinique :

- la Sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE,
- la Neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN
- l'Angiomatose rétino-cérébelleuse de Von HIPPEL-LINDAU.

En 1937, il proposera d'adjoindre à ces trois syndromes l'angiomatose encéphalo-trijéminée de STURGE WEBER-KRABBE.

Cette définition des phacomatoses de Van der HOEVE est apparue d'une part un peu artificielle ainsi que le fait remarquer Jules FRANCOIS et beaucoup trop restrictive d'autre part.

En effet, dit KISSEL, il est apparu d'emblée que si l'on réservait la dénomination de phacomatose à des syndromes composés de tumeurs naevoïdes extra-cutanées associées ou non à des naevi de la peau, l'importance et l'intérêt de ce groupe d'affections seraient des plus limités.

Déjà parmi les quatre phacomatoses historiques, seule, la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE comporte dans 50 % des cas l'existence de phacomes de la rétine. Ceux-ci sont exceptionnels dans la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN, l'angiomatose de STURGE WEBER-KRABBE n'en présente pratiquement jamais. Quant à l'angiomatose de Von HIPPEL-LINDAU l'aspect du fond d'oeil en est par d'autres caractères bien différent.

D'autre dénominations ont donc été proposées pour tendre vers une meilleure définition des ces affections.

Après Van der HOEVE qui conçoit donc en I92I le terme de phacomatose, ROGER en I923 va proposer celui de "Neuro-ectodermoses", Van BOGAERT celui de "dysplasies neuro-ecto-dermiques congénitales à tendance blastomateuse" pour mettre l'accent d'une part sur le fait que si la malformation peut s'étendre aux dérivés mésodermiques, les manifestations les plus apparentes, celles qui sont à la base du type clinique, restent localisées au revêtement cutané et au système nerveux central ou périphérique, tous deux dérivés du feuillet ectodermique primitif, et d'autre part sur le fait que ces affections possèdent un potentiel prolifératif.

Enfin, CORNIL et KISSEL proposent le terme de "neuro-ectomésodermoses" soulignant le fait que les phacomatoses sont des maladies des "feuillets embryonnaires".

Cette diversité de la terminologie, cette difficulté à définir de façon claire et concise ces affections ont conduit a adopter finalement le terme proposé par Van der HOEVE terme, qui parait le plus pratique, "à condition dit KISSEL que l'entente soit fait sur son contenu".

KISSEL donne des phacomatoses la définition la plus claire et la plus complète :

"On groupe sous le terme de phacomatoses un certain nombre d'entités ayant d'étroites ressemblances anatomo-cliniques. Ces entités souvent hérédo-familiales, sont caractérisées par la présence d'anomalies congénitales du développement plus ou moins diffuses intéressant principalement, mais non exclusivement, les formations d'origine ectodermique (peau, système nerveux, rétine) ainsi que les éléments vasculaires de ces formations. Fait important, ces polydysplasies congénitales possèdent en général, selon les termes de Van BOGAERT, une"tendance blastomateuse", un potentiel prolifératif plus ou moins accusé, mais souvent net, allant de la"malformation congénitale la plus statique à la tumeur embryonnaire la plus prolifération" (DUREUX).

L'observation que nous rapportons illustre ces caractères et cette tendance.

Le cadre nosologique ainsi proposé par KISSEL, apparait infiniment plus vaste et plus riche que celui proposé initialement par Van der HOEVE et ses limites beaucoup plus imprécises.

En effet, à côté des quatre grandes formes précitées il existe de nombreuses variétés constituées par des formes frustes ou abortives, monosymptomatiques ou atypiques, des formes de passage ou des associations entre les différentes entités.

Enfin, les états dysraphiques (qui résultent d'une perturbation dans la formation du raphé postérieur de la moëlle, tel le spina bifida et la syringomyélie) sont très étroitement apparentés aux phacomatoses.

Comme le dit NOBLE, actuellement les quatre grandes phacomatoses ne font plus figure que de chefs de file, "d'éléments d'une mosaïque".

Avant de nous attacher particulièrement à la description de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU qui fait l'objet de notre travail nous allons rappeler brièvement les principaux caractères des trois autres phacomatoses.

LES MALADIES DE

RECKLINGHAUSEN

BOURNEVILLE

STURGE WEBER-KRABBE

Il est classique d'associer les quatre phacomatoses deux à deux.

Le premier groupe ainsi créé étant celui des phacomatoses à prédominance neuro-glioblastique constitué par :

- La Neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN
- La Sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.

Le second étant celui des phacomatoses à prédominance angiomateuse avec :

- l'Angiomatose encéphalo-trigéminée de STURGE-WEBER-KRABBE

et

- La maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

I - LA NEUROFIBROMATOSE DE RECKLINGHAUSEN

C'est en 1882 que Von RECKLINGHAUSEN a individualisé l'entité anatomo-clinique qu'il appela "neurofibromatose". En 1896, FEINDEL insista sur le caractère généralisé de l'affection : enfin, après la découverte des phacomes rétiniens, on la classa dans le cadre des phacomatoses.

Ce syndrome est relativement fréquent, puisqu'il atteindrait un individu sur 2 500 naissances. Il se caractérise au plan clinique par :

- LE SYNDROME CUTANE présent en général dès la naissance, associant taches pigmentaires et tumeurs cutanées.

1° Les taches pigmentaires. - Il peut s'agir de taches punctiformes, mais plus significatives sont les taches

"café au lait" siègeant au niveau des parties couvertes du corps, sans relief, brunâtres, rondes ou irrégulières.

2° Les tumeurs cutanées.- Elles siègent au niveau du thorax, de l'abdomen, du sillon inter-fessier, mais peuvent at - teindre également les muqueuses.

Il peut s'agir :

- de molluscum pendulum, petites tumeurs pédiculées,
- de neurofibromes nodulaires, tumeurs sessiles, intradermiques ou sous-cutanées, de consistance gélatineuse, dont la taille varie de celle d'un grain de mil à celle d'un oeuf.
- parfois, ce sont des tumeurs beaucoup plus volumineuses, des tumeurs royales ; névromes plexiformes, dermatolysies "en fanons de baleine", myxogliomes gélatiniformes.

- LE SYNDROME NEUROLOGIQUE.- En général d'apparition plus tardive, traduit le développement du processus neurofibromateux au niveau du système nerveux périphérique ou du système nerveux central.

I° Formes nerveuses périphériques.- Elles sont ca - ractérisées par le développement de tumeurs neurinomateuses sur les trajets des nerfs. Les localisations des nerfs intercostaux, radial, cubital, médian, obturateur, et des branches du plexus brachial, sont les plus fréquentes, ainsi que celles de la queue de cheval.

2° Formes centrales.- Elles sont isolées ou associées. Il peut s'agir :

- soit de formes spinales dues en général au développement de tumeurs extra-médullaires (neurinomes, plus rarement méningiome).

Les tumeurs intra-médullaires (neurinome, épendynome, gliome) sont plus rares, une syringomyélie n'est pas exceptionnelle, de tels faits illustrant les rapports étroits reliant la neurofibromatose aux tumeurs du névraxe et aux processus dysraphiques.

- soit de formes encéphaliques : il peut s'agir de tumeurs juxta-cérébrales (neurinome de l'acoustique surtout, mais aussi gliome du chiasma et du nerf optique, méningiome) ou bien de tumeurs et dysgénésies intra-cérébrales. Ces tumeurs aboutissent à un syndrome d'hypertension intracrânienne et à des signes focalisés ; mais certaines lésions dysplasiques peuvent rester latentes ou ne se manifester que par des troubles mentaux ou des crises comitiales.

Les troubles fonctionnels cérébraux sont moins fréquents et moins graves que dans la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE. L'épilepsie n'est cependant pas rare. L'électroencéphalogramme est souvent perturbé en l'absence même de signes cliniques.

La scintigraphie cérébrale d'après nos recherches ne parait pas avoir été utilisée pour la recherche des tumeurs.

- LE SYNDROME OPHTALMOLOGIQUE. - Le phacome de la rétine, quoique assez rare, en est la manifestation la plus importante : il s'agit de tumeurs plates ou kystiques faisant saillie dans le vitré, surtout papillaires ou para-papillaires; à l'ophtalmoscope, elles prennent l'aspect de taches rétiniennes grisâtres ou blanc nacré.

Les atteintes extra-rétiniennes sont plus fréquentes (neurofibromatose des divers éléments oculaires, mélanose choroïdienne, hydrophtalmie).

- LE SYNDROME OSSEUX. - Il est fréquent et

très particulier à la maladie. La cyphoscoliose est l'anomalie la plus fréquente : elle peut s'associer à des lésions de raréfaction et de condensation osseuse, à des modifications de la taille ou du volume des os, à des malformations osseuses congénitales.

- LES MANIFESTATIONS VISCERALES ET ENDOCRINIENNES. - Elles sont extrèmement variées, comme l'a montré SCHMITT. Les localisations digestives sont les plus habituelles, caractérisées par des tumeurs uniques ou multiples, le plus souvent de nature nerveuse (schwannomes), mais parfois sans aucun rapport avec le processus neurofibromateux (lipomes par exemple, cervernomes du foie). Les autres localisations sont plus rares tel le neurinome du médiastin, les tumeurs rénales. Tous les viscères peuvent être atteints.

La localisation surrénalienne avec le phéochromocytome et les syndromes hypophysaires représentent les principales localisations endocriniennes.

II - LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE

En 1862, Von RECKLINGHAUSEN donne la première description des lésions cérébrales, mais c'est BOURNEVILLE en 1880, qui décrit les différentes manifestations anatomo-cliniques de l'affection.

Elle comporte :

- UN SYNDROME CUTANE dans (60 à 70 % des cas). - Les adénomes sébacés de Pringle sont les manifestations les plus caractéristiques : petites tumeurs arrondies, légèrement saillantes de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une lentille, disposées symétriquement sur la face en "ailes de papillons", au pourtour du

En 1937, Van der HOEVE propose de l'appeler la quatrième phacomatose.

- LE SYNDROME CUTANEO-MUQUEUX est représenté par l'angiome de la face pratiquement constant. C'est un angiome congénital, plan, siègeant au niveau d'une hémiface, typiquement dans le territoire correspondant à la branche ophtalmique du trijumeau. C'est un "naevus flammeus" de couleur rouge violacé, plan, mais parfois tubéreux, parfois érectile, en bourrelet ou en raquette, subissant l'influence des changements de température, des efforts physiques intenses, des affections fébriles, du régime respiratoire ; il peut déborder la topographie classique. D'autre part, les muqueuses peuvent être atteintes, et même les tissus mous sous-cutanés. Les muscles, le squelette peuvent participer à la dysplasie. L'angiome cutané a pu donner lieu a une dégénérescence maligne.

- LES SIGNES SENSORIELS sont dominés par les troubles oculaires. Il s'agit, le plus souvent, d'un glaucome congénital unilatéral, siègeant du côté de l'angiome cutané. C'est MILLES qui, en 1884, démontra que les phénomènes pathologiques oculaires devaient être attribués à un angiome de la choroïde. Ce glaucome peut s'accompagner d'une augmentation de volume du globe oculaire (buphtalmie ou hydrophtalmie).

Signalons la possibilité de décollement de la rétine, dont l'évolution se fait vers la cécité.

Les autres troubles sensoriels sont beaucoup plus rares; cependant, dans certains cas, des atteintes cochléo-vestibulaires ont pu être mises en évidence.

nez, surtout au niveau des sillons nasogéniens.

Les tumeurs de Koenen sont également fréquentes : ce sont des fibromes périungéaux plus fréquents aux orteils. On peut voir également des tumeurs fibromateuses type "molluscum pendulum", fibromes plans de Barlow, ou la classique "peau de chagrin" lombo-sacrée. L'atteinte muqueuse est également possible 'hyperplasie gingivale).

- LE SYNDROME NEUROLOGIQUE. - Il domine en fait le tableau clinique. L'épilepsie, en effet, se verrait dans 80% des cas et peut se présenter sous toutes les formes. Des signes focalisés ont été signalés : hémiplégie, astéréognosie, choréo-athétose, signes cérébelleux. Ces signes devront faire rechercher une tumeur cérébrale.

Les troubles mentaux sont fréquents et graves. L'oligophrénie serait présente dans 70 % des cas, allant de la débilité mentale légère à l'idiotie complète, le malade étant réduit "à une vie purement végétative, ne semblant manifester d'intérêt que pour son alimentation". Les troubles caractériels sont, par ailleurs, fréquents.

Les radiographies simples du crâne montrent fréquemment des calcifications superficielles (pariéto-frontales) ou profondes (juxta-ventriculaires), correspondant à des foyers tubéreux cérébraux imprégnés de chaux.

- LE SYNDROME OPHTALMOLOGIQUE. - Il est caractérisé par la présence de tumeurs rétiniennes au niveau du pôle postérieur ou de la région juxta-papillaire : blanc-grisâtre, plus ou moins saillantes, parfois kystiques. Il peut aussi s'agir de

de taches rétiniennes, avasculaires. D'autres anomalies oculaires sont fréquentes : microphtalmie, colobomes.

- LE SYNDROME VISCERAL. - Il est souvent riche, dominé par :

- les localisations rénales (tumorales, kystiques ou malformatives congénitales).

- les localisations cardiaques : le rhabdomyome cardiaque est la manifestation la plus significative, en - traînant des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque rapidement irréductible .

- les localisations pulmonaires sont caractérisées par une transformation micro-polykystique avec myomatose interstitielle donnant un aspect en"gâteau de miel" et entraînant une insuffisance pulmonaire chronique, parfois un pneumothorax spontané récidivant.

- UN SYNDROME OSSEUX est parfois retrouvé : remaniements osseux du crâne, mais surtout au niveau des extrémités, images kystiques des phalanges, épaississement cortical irrégulier du métacarpe ou métatarse.

III - L'ANGIOMATOSE ENCEPHALO-TRIGEMINEE DE STURGE WEBER-KRABBE.

En I860, SCHIRMER en décrit la première observation mais c'est en I879 que STURGE en fait l'étude complète. En I922, PARKES-WEBER en fait l'étude radiologique ; en I932, KRABBE donne l'interprétation des calcifications intracrâniennes et, en I935, Van BOGAERT la situe dans le cadre des dysplasies neurectodermiqu

- LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES sont variables:

. On verrait l'épilepsie dans 89 % des cas. Elle est d'apparition précoce, sous forme d'accès généralisés ou localisés. Les accès jacksoniens siègent habituellement du côté opposé à l'angiome facial.

. L'hémiplégie apparaît souvent après une crise convulsive, siège du côté opposé à l'angiome de la face et revêt, le plus souvent le type de l'hémiplégie cérébrale infantile. L'hémicorps parésié est souvent moins développé que l'hémicorps sain, mais la présence des angiomes au niveau de l'hémicorps atteint peut en atténuer parfois l'aspect et compenser l'insuffisance relative de développement. Il peut s'y associer des troubles de la sensibilité.

. Les manifestations psychiatriques sont fréquentes, parfois prédominantes. Un déficit intellectuel existe dans plus de la moitié des cas, de degré variable allant de l'idiotie à la débilité simple.

- Les signes radiologiques :

Les radiographies du crâne révèlent fréquemment des calcifications sous forme de trainées denses en lacis flexueux, à double contour, siègeant du même côté que l'angiome cutané, au niveau du pôle occipital, parfois pariéto-occipital. Elles sont d'apparition lente et correspondent à des dépôts calcaires dans la substance corticale. Les manifestations osseuses de l'atrophie cérébrale sont d'apparition plus précoce que les calcifications.

L'encéphalographie gazeuse précise le degré d'atrophie cérébrale. L'artériographie ne montre pas de malformations véritables.

- Les signes électro-encéphalographiques :

L'électroencéphalographie montre deux types d'anomalies; soit des ondes lentes, des pointes traduisant la souffrance céré - brale et l'existence de lésions épileptogènes, soit des zones de bas voltage dans les régions sus-jacentes à l'angiome méningé.

Nous n'avons pas trouvé d'exemple, ou la scintigraphie cérébrale ait permis de localiser l'angiome méningé.

- Les signes associés :

De nombreux signes associés ont été rapportés, certains avec une certaine fréquence, tel le syndrome adiposo-génital et le syndrome de KLIPPEL-TRENAUNAY.

LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

DEFINITION

HISTORIQUE

DEFINITION

Le syndrome de Von HIPPEL-LINDAU est une affection rare, souvent familiale caractérisée par l'association habituelle d'un hémangioblastome de la rétine (maladie de Von HIPPEL) à un hémangioblastome généralement cérébelleux. Accessoirement il s'y associe des malformations ou des kystes de différents viscères le plus souvent des reins, (maladie de LINDAU). Telle est la définition que donne FRANCOIS et qu'ont repris ESCOUROLLE et POIRIER dans une publication récente.

Si la maladie de Von HIPPEL-LINDAU est encore très souvent dénommée "angiomatose rétino-cérébelleuse", les auteurs modernes précisent bien que c'est l'existence de tumeurs vasculaires multiples à type d'hémangioblastome (et non de malformations) qui constitue son caractère essentiel et justifie la place qu'elle occupe dans le groupe des phacomatoses.

C'est la plus exceptionnelle des quatre phacomatoses de Van der HOEVE.

En 1935 VIALLEFONT dénombrait 54 cas publiés dans la littérature mondiale, y compris les observations qui de 1903 à 1926 mentionnaient la coexistence d'angiomatose cérébrale et rétinienne.

En 1953 CREYX faisait mention de 23 cas publiés de 1935 à 1953.

En 1959 STREIFF avançait le chiffre de 103 cas.

Entre 1959 et 1969 nous en avons dénombré 25 cas, mais il importe de préciser que les statistiques américaines nous ont échappé partiellement, les statistiques japonaises complètement.

HISTORIQUE

La conception de cette maladie s'est édifiée de façon très progressive par une sorte de processus d'escalade.

Les lésions oculaires furent découvertes les premières voici bientôt un siècle par PANAS et REMY. L'observation princeps dont le diagnostic a été fait rétrospectivement se trouve dans leur atlas d'Anatomie Pathologie de l'oeil, publié en I879.

Il s'agit de l'observation d'une jeune femme de 23 ans, dont l'oeil droit avait toujours été sain, mais qui depuis l'âge de I0 ans se plaignait de mouches volantes et de sensations d'un arc en ciel autour des objets éclairés, à l'oeil gauche. A l'âge de 22 ans la vision de cet oeil était complètement abolie.

Le champ pupillaire présentait, en arrière du cristallin une masse jaunâtre globuleuse et absolument fixe, visible en partie par l'éclairage indirect.

PANAS s'arrêtait au diagnostic de décollement total de la rétine par sarcome de la choroïde en raison d'une vascularisation anormale qui paraissait propre à la tumeur.

L'oeil fut énucléé.

L'étude macroscopique montra que l'intérieur de l'oeil se trouvait rempli par une masse kystique. La poche du kyste ponctionnée laissa échapper un liquide citrin contenant une grande quantité de cholestérine.

L'examen histologique de la tumeur permit d'observer de grands espaces vides, sortes de vacuoles sans paroi propre; ainsi que la coupe de gros vaisseaux dont les parois semblaient épaissies.

PANAS rapporta son observation sous le nom de "décollement kystique de la rétine".

La malade fut suivie par DARIER, de I886 à I890 qui décrivit les altérations de l'oeil droit restant. La description des lésions qu'il donna et représenta dans les archives d'Ophtalmologie de I890 ont permi d'identifier ce qu'on a appelé jusqu'à une époque récente l'angiomatose de la rétine.

Des cas similaires furent par la suite rapportés par FUCHS en I882, sous le nom d'anévrysme artérioso-veineux puis par LEPLAT, Von DZIALOWSKI, GOLDZIEHER.

C'est TREACHER-COLLINS qui reconnut la véritable nature de la maladie lorsqu'il fit en I892 l'examen anatomo-pathologique d'un oeil énucléé par WOOD pour glaucome secondaire. Il compara la lésion à un "naevus vasculaire qui aurait subi par place une dégénérescence kystique".

WOOD et TREACHER COLLINS firent déjà remarquer le caractère familial de la maladie, la soeur du malade en question présentait en effet une lésion identique de la rétine.

L'attention fut attirée sur ces lésions rétiniennes curieuses par Von HIPPEL-LINDAU en I903 qui rapporte au congrès d'HEIDELBERG, deux observations, d'une altération peu courante de la rétine qu'il croyait d'origine tuberculeuse. Sept ans plus tard il put apporter la description anatomo-pathologique des lésions. Il trouva au niveau de la rétine de multiples hémangiomes et désigna l'affection sous le nom "d'angiomatose rétinienne".

Dès cette époque certains auteurs dont CZERMAK notèrent l'association de lésions cérébrales et d'angiomatoses rétiniennes.

En I92I, BRANDT réunit une quarantaine d'observations d'angiomatose rétinienne et publia l'étude anatomique du malade initial de Von HIPPEL, chez lequel il découvrit une tumeur du cervelet et des tumeurs analogues dans la région du rocher et de

la queue de cheval.

Enfin, c'est LINDAU qui réalisa une véritable synthèse de ce syndrome .

Dans un premier mémoire, en I926, il reprit l'étude de toutes les observations d'angiomatose rétinienne de Von HIPPEL et montra qu'un sur cinq de ces malades présentaient également des angiomes intracrâniens.

Par la suite il démontra dans un second mémoire que les kystes angiomateux du cervelet étaient associés avec une grande fréquence aux lésions angiomateuses de l'oeil et des kystes des autres viscères, (reins, pancréas, surrénales, ovaires ou testicules).

Il invoquait à l'origine de cette association de lésions rétiniennes et cérébelleuses des altérations vasculaires embryologiques qu'il situait au troisième mois de la vie intra-utérine.

En I928 CUSHING et BAILEY devaient confirmer par leurs travaux le bien fondé de la conception de LINDAU.

En France malgré quelques observations isolées l'attention des ophtalmologistes et des neurologistes ne fut guère attirés sur l'intérêt de l'angiomatose rétinienne que depuis I930 I93I

A cette époque parurent les articles de ROUSSY et OBERLING sur les tumeurs angiomateuses du système nerveux central, ceux de MAWAS, d'HARTMANN et SOURDILLE.

En I933, Van der HOEVE exposa ses idées sur les phacomatoses, parmi lesquelles il inclut la Maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

A sa suite il convient de citer les importants travaux de Van BOGAERT, ceux des Ecoles de Nancy, et de Marseille avec CORNIL, KISSEL, ALLIEZ, ROGER, PAILLAS et leurs élèves.

En 1936 parut le livre sur l'anatomo-pathologie des Hémangiomes du système nerveux central de BERGSTRAND, OLIVECRONA et TONNIS.

En 1943, BONNET, PAUFIQUE et GIRARD publièrent un article très complet sur la question.

En 1954, PLUVINAGE publia son ouvrage sur les malformations et tumeurs vasculaires du cerveau.

SCHIMITT, plus près de nous publia sa thèse en 1959 sur les formes viscérales des Phacomatoses.

Depuis les travaux et publications se succèdent dans de nombreux pays.

En ce qui concerne la France, il convient de citer pour finir tout particulièrement les publications de DAVID, GARCIN et SACHS sur les formes à localisations multiples de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

Enfin CASTAIGNE, DAVID, PERTUISET, ESCOUROLLE et POIRIER publièrent en 1968 leur ouvrage sur l'ultra-structure des hémangioblastomes du système nerveux central.

ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE

Il est difficile de décrire un tableau d'ensemble de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU, celui-ci dépendant des différentes localisations tumorales qui sont isolées ou bien combinées les unes avec les autres.

La maladie ne se manifeste guère dans l'enfance. En effet les lésions ne sont pas congénitales mais évolutives, elles sont dissociées dans le temps. Elles progressent lentement si bien que le diagnostic n'est posé que chez l'adulte.

D'après STREIFF la plus grande fréquence de survenue de la maladie se situe entre vingt et un et trente ans.

On peut distinguer trois syndromes.

I - SYNDROME OCULAIRE ET HEMANGIOBLASTOME RETINIEN (Maladie de Von HIPPEL)

a) Aspect ophtalmoscopique :

Nous avons vu que les lésions rétiniennes sont bien connues depuis Von HIPPEL et son mémoire de 1903. Dans deux tiers des cas elles constituent le premier signe de la maladie.

Dans un cas sur deux en général, l'affection est bilatérale mais on constate généralement une différence d'évolution entre les deux yeux, le décalage pouvant s'étendre sur plusieurs années.

La tumeur oculaire se manifeste d'abord au niveau de la rétine, à sa périphérie. Elle se présente comme une tache circulaire rouge jaunâtre, de taille réduite. Elle augmente progressivement de volume pour former un nodule rougeâtre qui ressemble à un petit ballon d'allure anévrismatique faisant saillie dans le vitré, relié à la papille par deux vaisseaux, une artère et une

veine tortueuses et dilatées souvent difficiles à différencier.

Les vaisseaux s'anastomosent à plein canal ou constituent quelques réseaux autour de la tumeur avant de la pénétrer si bien que d'après BONNET "elle parait être retenue à la rétine, comme un ballon, vu de façon cavalière, est retenu au sol par ses amarres".

Elle peut être entourée d'une ou deux autres tumeurs de même taille.

Dans un stade ultérieur apparaissent des hémorragies et des exsudats rétiniens qui peuvent masquer la tumeur.

L'hémangioblastome siège dans la couche plexiforme et il est souvent l'objet d'une dégénérescence kystique ou d'un remaniement cellulaire avec surcharge lipidique.

Généralement la maladie évolue vers le décollement rétinien par dégénérescence kystique.

MAWAS en 1931 d'après deux observations personnelles a décrit quatre stades de la constitution des lésions, qui peuvent se résumer ainsi :

Stade I : les vaisseaux rétiniens doublent ou triplent de volume, leurs sinuosités augmentent.

Stade II : il se développe des tractus blanchâtres ou blanc-grisâtres qui enveloppent les vaisseaux.

Stade III : il est caractérisé par l'apparition de tumeurs généralement arrondies ou discoïdes ou en ballonnets de couleur orangée caractéristique de la maladie. Ces tumeurs sont saillantes dans le vitré et enveloppées par les tractus du stade précédent.

Stade IV : la rétine est complètement bouleversée dans sa structure et son aspect, elle devient méconnaissable, change de teinte, se laisse infiltrer par le pigment et les hémorragies et enfin se décolle de l'épithélium pigmentaire.

C'est alors que commencent ou se précisent les réactions choroïdiennes, du corps ciliaire et de l'iris.

II - SYNDROME NEUROLOGIQUE ET HEMANGIOBLASTOMES DU SYSTEME NERVEUX

Les hémangioblastomes peuvent siéger en n'importe quel point du névraxe mais leur siège de prédilection est la fosse postérieure (cervelet ou quatrième ventricule), exceptionnellement la moëlle, et encore bien plus rarement les hémisphères cérébraux.

1) Les Hémangioblastomes de la fosse postérieure.

- Fréquence :

Les hémangioblastomes sont des tumeurs rares qui représentent 1,2 % des tumeurs cérébrales pour CUSHING et 2 % pour OLIVECRONA.

Cependant leur fréquence parmi les tumeurs de la fosse postérieure les place au quatrième rang de celles-ci : 7 % pour OLIVECRONA, 4,5 % seulement pour PAILLAS.

Il s'agit là d'un pourcentage global très variable suivant l'âge des sujets. PAILLAS a fait remarquer que les angioblastomes sont très rares chez l'enfant alors que leur fréquence est très grande chez l'adulte où ils surviennent sans distinction de sexe entre trente et quarante ans le plus souvent.

La localisation hémisphérique des hémangioblastomes cérébelleux est plus fréquente pour OLIVECRONA (56 cas sur 70) que la localisation vermienne (9 cas seulement sur 70).

Les formes à évolution lente durant une ou plusieurs années sont plus fréquentes que les formes aiguës, dues souvent au développement rapide d'un kyste.

Les hémangioblastomes du plancher du quatrième ventricule sont plus rares et siègent le plus souvent à la partie inférieure du bulbe, dans la région de l'area postrema (ESCOUROLLE POIRIER).

- Signes cliniques :

En l'absence d'une lésion associée (hémangioblastome rétinien ou lésions viscérales) rien ne permet de penser à un hémangioblastome le tableau réalisé étant celui d'une tumeur de la fosse postérieure, avec hypertension intra-crânienne.

Le premier signe est généralement la céphalée, céphalée à prédominance postérieure, souvent accompagnée de vertiges comme chez notre malade.

Les vomissements peuvent être précoces, ils s'accompagnent souvent d'une sensation d'étourdissement, d'une démarche ébrieuse.

L'évolution peut être progressive au contraire rapide et même parfois véritablement aiguë, correspondant dans ce cas généralement à un engagement postérieur causé par une Hémorragie intra-tumorale ou une brusque poussée oedémateuse (PLUVINAGE).

Le syndrome cérébelleux est plus ou moins marqué, parfois unilatéral. Il est composé de troubles de la marche avec incoordination, asynergie, hypotonie, adiadococinésie, et dysmétrie.

L'interprétation de ces signes et leur valeur localisatrice est d'autant moindre que l'hypertension intra-crânienne est plus marquée (PLUVINAGE).

Des signes vestibulaires (nystagmus, déviation des index, perturbation des épreuves rotatoires avec le caractère dysharmonieux des affections centrales), des troubles bulbaires sont surtout le fait des hémangioblastomes du quatrième ventricule (ESCOUROLLE, POIRIER).

Leur intérêt est maximum lorsqu'ils surviennent avant la grande hypertension intra-crânienne.

L'hypertension intra-crânienne est en effet rapide avec ses risques d'engagement des amygdales cérébelleuses; notre observation correspond parfaitement à cette description.

- Signes biologiques :

Parmi les signes biologiques on retiendra l'érythrémie et la thrombocytopénie.

L'érythrémie : a été rapportée en 1943 par CARPENTER pour la première fois, à propos de deux cas d'hémangioblastomes cérébelleux associés à une érythrémie.

BLUMBERG et MYERSON en 1957 la trouvent dans 18 % des cas publiés de 1943 à 1957.

BOIVIN et ses collaborateurs en ont publié deux cas en 1965 et colligé les 61 cas publiés dans le monde depuis la première publication de CARPENTER.

Cette polyglobulie peut régresser après exérèse de la tumeur. La physiopathologie d'un tel syndrome est mal connue.

La secrétion par la tumeur d'une substance érythropoïétique a été suggérée par ces différents auteurs par analogie avec les observations effectuées au cours des polyglobulies accompagnant les tumeurs du rein.

La présence d'une érythropoïétine aurait été démontrée par WALDMAN puis BOIVIN.

Ce dernier fait remarquer que si on ignore encore quels sont les éléments cellulaires qui produisent ce facteur érythropoïétique, il est peut être intéressant de rapprocher la nature vasculaire de la tumeur, de la localisation à l'endothélium glomérulaire de l'érythropoïétine rénale.

De plus, des arguments ont été développés en faveur de l'identité biochimique "d'érythropoïétines" de provenances diverses rénale ou cérébelleuse, mais ils ne sont pas confirmés.

La thrombocytopénie :

BERNEY et ses collaborateurs signalent en 1966 un cas d'association d'un hémangioblastome cérébelleux et d'une thrombocytopénie. L'éxérèse de la tumeur suivie de radiothérapie entraina la disparition de la thrombocytopénie. Il s'agit là d'un cas absolument unique dans la littérature.

Chez notre malade nous n'avons retrouvé ni la polyglobulie ni la thrombocytopénie.

2) Les Hémangioblastomes Rachidiens.

- Fréquence :

Beaucoup plus rares que les hémangioblastomes cérébelleux, surtout dans leur forme solitaire ils peuvent s'intégrer dans la maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

En 1943, WYBURN-MASON signalait parmi les cas connus de tumeurs vasculaires de la moëlle : 28 tumeurs dont la majorité était représentée par des maladies de LINDAU.

Les hémangioblastomes rachidiens peuvent être de siège intra-spinal, radiculaire ou extra-dural.

1) Les hémangioblastomes intra-médullaires :

- Fréquence :

Pour PAILLAS et ses collaborateurs ils représentent [illegible] environ des tumeurs rachidiennes. Leur siège d'élection serait la moëlle cervicale (1 % des cas pour PAILLAS).

MALMAC cité par DAVIS aurait retrouvé une topographie C1 - D1 et D7 - L1 avec une certaine fréquence.

- Signes cliniques :

Les caractères cliniques des hemongioblastomes intra-médullaires ne permettent [illegible] de le différencier des autres tumeurs intra-médullaires. Des troubles parétiques sont la règle.

PAILLAS insiste sur la fréquence d'association avec une [illegible] qui évoque un syndrome syringomyélique associé. Mais ce signe ne saurait être [illegible] pathognomonique.

La douleur par [illegible] est classique au cours des compressions de la moëlle cervicale, mais il est moins fréquent lorsque la tumeur est née dans la moëlle. Ainsi PAILLAS sur trois cas d'hémangioblastome intra-médullaire n'a-t-il noté qu'un cas avec douleurs initiales.

Si l'extension de la tumeur se fait vers le haut elle peut provoquer des symptomes vestibulaires.

DAVID et ses collaborateurs insistent sur les signes pyramidaux et les signes sensitifs avec au premier rang l'astéréognosie parfois très prononcée, sur laquelle, en 1928, CUSHING et BAILEY avaient déjà attiré l'attention.

La polyglobulie n'a pas été observée dans les cas d'hémangioblastomes médullaires relatés par PAILLAS.

4) Les Hémangioblastomes radiculaires :

Pour DAVID, SACHS et leurs collaborateurs ces hémangioblastomes sont toujours isolés et par conséquent il ne semble pas qu'on puisse les intégrer dans le cadre de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

Le problème de leur cadre nosologique exact est posé, nous le verrons ainsi que pour les hémangioblastomes cérébraux.

Ils sont de siège variable, souvent multiples, ils peuvent affecter plusieurs étages notamment au niveau de la queue de cheval (DE MORSIER - POIRIER).

5) Les hémangioblastomes sus-tentoriels :

La possibilité de l'association d'un hémangioblastome rétinien avec un hémangioblastome cérébral a été [illegible].

[illegible] assurent n'en avoir rencontré aucun.

[illegible] ROCHAT et BRANDT en 1931 en rapportent chacun un cas.

Le cas de BRANDT a été contesté car l'étude histopathologique est insuffisante.

Sur 30 cas d'hémangioblastomes cérébraux relevés dans la littérature mondiale par GOIZET dans sa thèse en 1966 deux cas seulement peuvent, semble-t-il entrer dans le cadre de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU ce sont les cas de ROCHAT et de PENDE ;

III - LES LESIONS VISCERALES

Les atteintes viscérales au cours de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU sont inconstantes, leur fréquence difficile à évaluer.

Les lésions anatomo-pathologiques restent longtemps latentes, asymptomatiques, leur découverte souvent effectuée lors d'une vérification anatomique seulement.

Leur recherche, lors des contrôles anatomiques doit être effectuée de façon systématique au besoin sur coupes histologiques.

Bien avant LINDAU de nombreuses observations de lésions viscérales associées à une angiomatose centrale ou rétinienne avaient été publiées. Nous avons vu que le mérite de LINDAU dans son second mémoire est d'avoir tenté d'en donner une explication par la survenue d'altérations vasculaires embryologiques.

Le travail le plus récent sur la matière et qui fait autorité est celui de SCHMITT en 1959, qui a rassemblé 89 observations dont deux personnelles de maladie de Von HIPPEL-LINDAU avec lésions viscérales.

A) Symptomatologie

La symptomatologie viscérale est réduite dans le tableau général de la maladie.

Les signes respiratoires. SCHMITT a noté l'existence de douleurs thoraciques, de dyspnée.

En fait c'est un examen radiologique de routine qui parfois permet de découvrir une opacité pulmonaire anormale correspondant à un kyste, un adénome, un angiome caverneux.

Les signes cardio-vasculaires : ils sont à peu près nuls, le coeur reste indemne de toute lésion systématisée.

Les signes digestifs et abdominaux : sont les plus fréquents, ils consistent essentiellement en douleurs épigastriques.

L'examen local rend compte de masses tumorales disséminées, à topographie intestinale ou de siège pancréatique.

Il importe de rechercher la glycosurie dans ce cas.

La palpation du foie a permis de découvrir parmi [illegible] plusieurs cas [illegible] un angiome [illegible].

Une spléno[illegible]mégalie doit faire penser à la possibilité d'un angiome [illegible].

Les signes urinaires : une albuminurie isolée, une [illegible] rénale doivent déclencher les investigations radiologiques [illegible].

Les signes génitaux : les tumeurs de l'ovaire sont parfois volumineuses et [illegible] facilement décelées.

[illegible] permet de découvrir un kyste [illegible] ou [illegible] de l'épididyme.

Les signes endocriniens : aucun signe particulier n'a été signalé [illegible] cas de HIPPEL-LINDAU; un diabète ayant fait découvrir un kyste du pancréas.

La recherche d'un phéochromocytome serait indispensable d'après GLUSHIEN cité par SCHMITT au cours de l'évolution d'une maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

Siège et pourcentage des différentes tumeurs d'après SCHMITT sur 89 cas d'atteinte splanchnique.

Coeur	1	Intestin	1
Poumon	3	Rein	31
Estomac	2	Vessie	1
Mésocôlon	1	Epididyme	3
Foie	5	Utérus	2
Pancréas	24	Ovaire et trompe	2
Rate	4	Surrénale	6
Situs inversus	1	Polypose nasale	1
Ganglions	2		

De ce tableau il ressort que l'atteinte rénale et l'atteinte pancréatique dominent.

FORMES CLINIQUES

La maladie de Von HIPPEL-LINDAU dans sa forme complète est caractérisée par l'association d'un hémangioblastome rétinien et d'un hémangioblastome cérébelleux, l'existence de lésions viscérales et le caractère souvent familial (20 % des cas).

I Des formes frustes, atypiques, incomplètes sont souvent observées. Un ou plusieurs éléments de la définition peuvent manquer. Le plus souvent ce sont les lésions viscérales qui font défaut ou bien le siège de l'hémangioblastome du système nerveux central qui est autre que cérébelleux.

II Formes d'association de la maladie de Von HIPPEL LINDAU avec les autres phacomatoses.

Chaque phacomatose serait due à un gène propre. Sans se confondre ces gènes seraient étroitement apparentés ce qui expliquerait les formes d'association et de passage entre les différentes phacomatoses.

En 1948 NEUHAUS a consacré sa thèse à ces formes d'association.

L'association de maladie de Von HIPPEL-LINDAU avec la maladie de STURGE WEBER-KRABBE autre phacomatose angiomateuse, est la plus fréquemment notée.

FRACASSI en 1931 relate le cas d'une femme de 62 ans, porteuse d'un naevus flammeus typique à droite et chez qui l'autopsie révèla l'existence d'un hémangioblastome cérébelleux gauche.

En 1946, DELAY et PICHOT rapportent l'observation d'un enfant de 7 ans présentant une maladie de Von HIPPEL à l'oeil gauche et dont une soeur âgée de 10 ans présentait une angiomatose de STURGE WEBER.

Ces auteurs concluaient à l'unité des deux maladies et proposaient le nom de "phacomatose angiomateuse" pour la désigner.

DEFRANCE en 1953 en rapporte un autre cas et COMTE en 1961 décrit un cas atypique d'angiomatose oculo-cutané qui fait l'objet de sa thèse.

Ces formes d'association entre les deux phacomatoses angiomateuses s'expliquent par l'embryologie du système circulatoire crânio-céphalique et ne font que confirmer la théorie de Van der HOEVE selon laquelle il n'y a pas de limites nettes entre les différentes phacomatoses.

Aucune forme d'association avec la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et la Neuro-fibromatose de RECKLINGHAUSEN n'a été établie avec certitude.

III Formes d'association avec une syringomyélie.

L'association d'une syringomyélie à un hémangioblastome médullaire isolé mais aussi au syndrome complet de Von HIPPEL LINDAU a été constatée à plusieurs reprises.

RETIF en 1964, en a colligé 8 cas dont un personnel.

LINDAU pensait que la syringomyélie résultait d'une transsudation de la tumeur médullaire car la cavité syringomyélique était assimilable à un kyste allongé (semblable aux kystes rencontrés dans le cervelet) et cette interprétation semblait logique dans le cas où la cavité syringomyélique est en rapport direct avec la tumeur intra-médullaire.

Mais parfois la cavité demeure nettement séparée de la tumeur.

Pour OSTERTAG la syringomyélie serait un processus dysraphique doué d'une potentialité tumorale, (ce serait un dys - raphome).

Il explique la coexistence fréquente de syringomyélie et d'hémangioblastome par le fait suivant : lorsqu'il y a défaut de coalescence des ébauches latérales de la commissure postérieure cérébelleuse ou médullaire réalisant une syringomyélie, du matériel angioblastique anormal demeurerait inclus et conditionnerait le développement ultérieur de l'hémangioblastome cérébelleux et médul - laire.

IV/ Les formes psychiatriques de la Maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

L'existence de troubles mentaux dans la maladie de Von HIPPEL-LINDAU a été indiquée par LINDAU en 1930 avec peu de détails.

Il existe très peu de publication d'observations dans lesquelles de tels troubles soient notés.

[illegible] FONTAINE signalent en 1935 dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale un cas de maladie de Von HIPPEL-LINDAU avec démence associée et ils affirment que dans la plupart des cas il existe une importante diminution psychique.

MOUTIN cite WIENER, SPRANEL et LOBSTEIN qui en 1937 ont publié l'observation d'un enfant de dix huit mois présentant un gros retard psycho-moteur et une angiomatose rétinienne.

Il semble que les troubles mentaux lorsqu'ils existent, soient en rapport avec l'hypertension intra-crânienne.

Les cas publiés de Maladie de Von HIPPEL-LINDAU accompagnés de troubles mentaux sont exceptionnels (mais cela tient peut être à une insuffisance d'examens dans ce domaine d'après MOUTIN).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de maladie de Von HIPPEL repose essentiellement sur l'examen ophtalmologique.

Le diagnostic des hémangioblastomes du système nerveux et des lésions viscérales (maladie de LINDAU) de localisations fort diverses, devra être confirmé par un certain nombre d'examens complémentaires.

I Le diagnostic de maladie de Von HIPPEL est parfois extrêmement difficile au début et notre observation en est un exemple typique, car il est exceptionnel d'observer les premières manifestations de l'hémangioblastome rétinien.

NAHMAN et DUTOUR en 1959 signalent avoir vu apparaître chez un adulte, une petite formation rétinienne rougeâtre entre une branche artérielle et une petite veine. Il existait déjà de discrets exsudats.

A la période d'état il est facile de reconnaître l'hémangioblastome rétinien dans sa forme typique avec l'image du couple vasculaire dilaté aboutissant à la tumeur bordée de nombreux exsudats.

Evoluée, la maladie de Von HIPPEL ressemble à la rétinite exsudative de COATS (qui est constituée par une hémorragie de la couche externe de la rétine et de l'espace sous rétinien).

Dans ses formes atypiques le diagnostic peut hésiter entre celui de maladie de Von HIPPEL et celui de papillite ou de choriorétine du fait de l'abondance des réactions exsudatives qui sont communes à bien des affections rétiniennes.

Il va sans dire que la concomittance d'anomalies lésionnelles du système nerveux central ou périphérique ne fait qu'orienter davantage le diagnostic.

II Le diagnostic des hémangioblastomes du système nerveux central est immédiatement évoqué lorsque coexistent un hémangioblastome rétinien et des signes de néoformation centrale ou des

antécédents familiaux.

Il peut être même fortement soupçonné avant l'intervention nous allons le voir, grâce à certains examens complémentaires.

L'électroencéphalogramme, l'encéphalographie gazeuse, l'iodoventriculographie et la gamma-encéphalographie apportent des précisions sur la localisation mais n'en apportent aucune sur la nature de la tumeur.

La biologie peut apporter un élément intéressant avec la constatation d'une érythrémie.

Mais les examens artériographiques sont primordiaux

L'angiographie carotidienne doit être pratiquée si l'examen du fond d'oeil fait soupçonner l'existence d'une lésion rétinienne, mais il est exceptionnel de mettre en évidence l'angiomatose rétinienne par cette angiographie centrée sur la région orbitaire.

Le diagnostic d'hémangioblastome cérébelleux est difficile lorsqu'il se réduit au tableau clinique d'une tumeur de la fosse posterieur.

Dans le cas des hémangioblastomes de la fosse postérieure l'artériographie vertébrale qui injecte les artères de la fosse postérieure peut permettre le diagnostic de ces tumeurs en précisant le volume, la topographie et la nature parenchymateuse ou kystique de l'hémangioblastome.

DJINDJIAN sur une série de quinze cas d'hémangioblastomes cérébelleux étudiés par artériographie vertébrale avec

soustraction est parvenu aux conclusions suivantes :

- l'aspect le plus caractéristique est celui réalisé par les formes kystiques qui montrent au temps veineux, le drainage des flaques de substance opaque par d'importants néo-vaisseaux dans les sinus de la base du crâne.

La forme tumorale est la moins fréquente, elle réalise l'image d'une tumeur dela fosse postérieure. Elle modifie l'artériogramme vertébral selon sa topographie, lobe cérébelleux ou vermis.

- enfin d'autres aspects peuvent être isolés : aspects sans tumeurs circonscrites, sans kystes mais où l'on note une prise complète du cervelet par une hypervascularisation artérioveineuse (KRAYENBUHL cité par DJINDJIAN).

En cas d'atteinte de la moëlle cervicale c'est l'artériographie sous-clavière qui est parfois préférée à l'artériographie vertébrale.

DJINDJIAN a d'autre part mis au point une méthode d'exploration artériographique des vaisseaux de la moëlle par artériographie sélective des artères intercostales et lombaires.

Le diagnostic des lésions viscérales, suggéré par la découverte d'un hémangioblastome cérébelleux par l'angiographie vertébraleassocié à l'existence d'un hémangioblastome rétinien par l'examen du fond d'oeil repose sur certains examens.

Il semble logique de pratiquer successivement :

Une radiographie standard des poumons et de l'abdomen, la première à la recherche d'une localisation pulmonaire d'un angiome qui se traduit par une opacité limitée, la seconde à la

recherche d'images de calcifications abdominales à localisation pancréatique ou rénale.

Une urographie intra-veineuse qui pourra révéler l'existence de tumeurs rénales à formes polykystiques se traduisant par un refoulement extrinsèque et une compression de l'arbres pyélocaliciel.

Une scintigraphie permettra de mettre en évidence une lésion passée inaperçue au cours de l'urographie.

Si ces examens révèlent l'existence de lésions pancréatiques ou rénales, on sera autorisé à poursuivre les investigations par angiographie sélective rénale, coeliaque et mésentérique.

E V O L U T I O N

T R A I T E M E N T

P R O N O S T I C

Nous étudierons l'évolution du syndrome de Von HIPPEL-LINDAU en fonction de l'hémangioblastome rétinien puis des localisations nerveuses et viscérales.

I L'HEMANGIOBLASTOME RETINIEN

Evolution :

L'hémangioblastome rétinien se développe lentement et progressivement sans aucune tendance à la guérison spontanée et compromet peu à peu la nutrition endoculaire et la fonction visuelle. Il entraîne le bouleversement et une hypertonie oculaire. La vue se perd complètement et l'énucléation est la seule ressource.

Traitement :

Il doit être aussi précoce que possible.

De même qu'on ne peut guérir un angiome par une simple ponction mais par sa destruction, on ne peut guérir la maladie de Von HIPPEL que par la destruction de la tumeur.

Les procédés préconisés furent les Rayons X d'abord, puis le radium, mais ils entraînaient la cataracte et une atrophie rétinienne.

La diathermocoagulation a constitué un bon procédé pendant un certain temps.

Actuellement la méthode de choix est la photocoagulation.

Il faut coaguler la tumeur elle-même en respectant les vaisseaux qui y aboutissent pour ne pas entraîner des troubles circulatoires de la rétine.

Pronostic : il reste réservé.

Les lésions peuvent être multiples, se bilatéraliser et exposent finalement à la perte de la vue.

II LES HEMANGIOBLASTOMES DU SYSTEME NERVEUX

Dans la maladie de Von HIPPEL-LINDAU si le pronostic vital est en jeu c'est à cause des lésions neurologiques.

Traitement :

Il est évidemment neuro-chirurgical.

L'éxérèse des tumeurs est parfois malaisée, soit du fait de leur localisation, soit du fait de leur vascularisation abondante (pour les formes tumorales pures) qui rend l'hémostase difficile.

Pronostic :

Il est théoriquement bon mais cependant encore grevé d'une assez forte mortalité opératoire (20 à 25 % pour les hémangioblastomes cérébelleux, 40 % pour les hémangioblastomes bulbaires d'après KISSEL).

III LES LESIONS VISCERALES

Evolution :

Certaines lésions viscérales, les lésions rénales surtout, peuvent avoir une évolution maligne.

Les lésions viscérales de la Maladie de Von HIPPEL - LINDAU donnent rarement lieu à des manifestations cliniques.

Il est donc exceptionnel de pouvoir diagnostiquer chez un malade une localisation viscérale justiciable d'une intervention chirurgicale.

D'après [illegible], la mise en évidence de lésions pancréatiques, hépatiques, pulmonaires est en elle-même une contre-indication à l'acte opératoire. Par contre, on se trouve encouragé à pratiquer une néphrectomie, si les lésions rénales décelées [illegible] strictement unilatérales, dans la crainte d'une possible [illegible] ultérieure.

De même la découverte d'un phéochromocytome impose une surrénalectomie.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Macroscopiquement l'aspect des hémangioblastomes des centres nerveux est caractéristique si bien qu'il est possible d'en faire le diagnostic dès la découverte de la lésion (PLUVINAGE).

Tous les auteurs depuis LINDAU, CUSHING et BAILEY ont insisté sur la fréquence d'une transformation kystique du tissu tumoral des hémangioblastomes .

Mais LINDAU dans deux cas sur seize, CUSHING et BAILEY dans quatre cas sur onze, PLUVINAGE dans douze cas sur cinquante quatre ont rencontré des hémangioblastomes ne présentant aucune formation kystique. PLUVINAGE d'après les proportions de la partie solide et de la partie kystique distingue divers aspects:

1) Une tumeur purement solide d'aspect rougeâtre, très vasculaire; de consistance ferme.

2) Une tumeur dans laquelle existent des kystes de petite dimension les uns affleurant la surface, les autres profonds.

3) Une tumeur à prédominance kystique d'aspect mamelonné, où les cavités, remplies de liquide jaunâtre, plus ou moins visqueux, sont séparées par des travées irrégulières de tissu tumoral;

4) Enfin, au maximum, il s'agit d'un kyste volumineux, régulier ou polylobé, pouvant atteindre la taille d'un oeuf. L'hémangioblastome se résume alors à une petite tumeur murale accolée à la paroi.

Le liquide du kyste est albumineux et se rapproche par sa composition du plasma sanguin dont il est un transsudat.

Pendant longtemps la nature exacte des tumeurs réti - niennes et cérébelleuses n'a pas été connue.

Nous avons vu que le mérite de LINDAU, reprenant en I926, l'étude des observations "d'angiomatose rétinienne" de Von HIPPEL est d'avoir démontré la fréquence de l'association de cette maladie avec des "Angiomes" des centres nerveux et diverses lésions viscérales (angiomateuses ou kystiques le plus souvent).

Il ne suffisait pas de classer ces lésions dans le groupe des angiomes pour en fournir une définition précise, le terme d'angiome recouvrant les faits les plus disparates.

En I928, CUSHING et BAILEY les placèrent dans le groupe des tumeurs vasculaires les distinguant des malformations vasculaires.

Cette distinction repose sur la présence dans le groupe des tumeurs de cellules tumorales entre les vaisseaux alors que dans celui des malformations les vaisseaux sont séparés par du tissu conjonctif ou du tissu nerveux normal.

Pour CUSHING et BAILEY ces tumeurs vasculaires étant constituées à partir d'éléments jeunes, vaso-formateurs, elles méritent le nom d'hémangioblastomes.

En I930, ROUSSY et OBERLING notant que les cellules tumorales avaient tous les caractères des cellules réticulo-endothéliales, adoptèrent le nom d'angioréticulome ce qui pour eux résumait à la fois leur aspect, leur origine vraisemblable et leur potentiel vaso-formateur.

A l'heure actuelle ces hypothèses n'ont pas encore trouvé confirmation.

Les études les plus récentes effectuées en I968 par

CASTAIGNE et ses collaborateurs tant en microscopie optique qu'en microscopie électronique permettent à ces auteurs d'affirmer certaines données.

Les hémangioblastomes sont des tumeurs histologiquement bénignes constituées par deux sortes d'éléments :

1) des capillaires banals à endothélium continu, différents des capillaires sinusoïdes à revêtement de cellules endothéliales discontinu et à membrane basale également discontinue voire absente, et reliés entreeux par un réseau de fibres argyrophiles habituellement très fourni.

2) un tissu tumoral intercapillaire composé de cellules tumorales principales caractérisée par leur noyau arrondi et volumineux et leur cytoplasme abondant, de forme étoilée avec de nombreuses expansions et contenant essentiellement des microfilaments, un réticulum endoplasmique agranulaire, du glycogène et des vacuoles lipidiques.

Ces cellules sont réparties isolément ou par petits ilots au sein d'un espace extracellulaire contenant des fibres collagènes et précollagènes des capillaires à endothélium continu et enfin des mastocytes présentant des grains cytoplasmiques caractéristiques.

Le tissu tumoral peut subir fréquemment la transformation xanthomateuse des cellules, qui se chargent de lipides et prennent un aspect spumeux.

La transformation fibreuse est plus rare, aboutissant à la constitution de trousseaux de fibres de collagène plus ou moins dense entre les mailles du tissu tumoral(ESCOUROLLE, POIRIER).

Pour SILVER et HENNIGAR, ont peut distinguer deux grands types d'hémangioblastome selon l'aspect de ses cellules interstitielles

1) dans la forme juvénile, où les capillaires sont volontiers de petite taille et entourés d'un transsudat riche en protides, on trouve des cellules absolument identiques à celles qui limitent les vaisseaux. Il n'existe pratiquement pas de cellules à cytoplasme très abondant. Les limites cytoplasmiques de ces cellules oblongues, incurvées sont peu nettes. La réticuline est particulièrement abondante. Cette forme serait surtout rencontrée chez l'individu jeune.

2) dans la forme de vieillissement, on trouve au contraire des cellules interstitielles à cytoplasme abondant avec un certain nombre d'éléments multinucléés. Ces cellules ressemblent un peu aux cellules claires de certains cancers du rein.

Entre ces deux formes extrèmes, SILVER différencie un type transitionnel, avec un aspect peigné des cellules rappelant celui des cellules de Gaucher.

Pour ces auteurs il existe une relation assez étroite entre l'âge des sujets et la forme histologique.

Si cette conception est exacte, elle doit cependant être interprétée dans un sens large.

L'histogénèse des cellules interstitielles est mal connue.

Si la participation vasculaire à l'élaboration des hémangioblastomes ne fait aucun doute, la nature exacte des cellules intercapillaires est discutée.

RUSSEL cite POMMERAT qui par des cultures de tissus a montré que ces tumeurs étaient capables de former des "pousses vasculaires" rudimentaires, argument en faveur d'une origine endothéliale.

Pour CASTAIGNE et ses collaborateurs, si les études effectuées en microscopie électronique ont permis de reconnaître des éléments compatibles avec une origine réticulaire, hypothèse déjà avancée par ROUSSY et OBERLING par contre, rien ne permet d'établir une filiation entre éléments vasculaires et tumoraux.

Le terme d'hémangioblastome du point de vue étymologique ne reflète donc pas la réalité histologique et suppose une histogénèse discutable.

Il mérite cependant d'être conservé car il est le plus souvent utilisé.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES LESIONS VISCERALES

Aspects macroscopiques

Deux formes d'altération peuvent être reconnues.

- une forme kystique pure (kystes à contenu séreux parfois hématique).

- une forme tumorale : dont la gamme des lésions histologiques est très étendue.

Au niveau des reins

- les kystes : peuvent être énormes généralement l'aspect est celui d'une maladie polykystique.

- les tumeurs : sont des tumeurs à cellules claires, ressemblant à celles de l'hypernéphrome ou tumeur de GRAWITZ et présentant une évolution soit bénigne soit maligne.

Au niveau du pancréas

- les kystes : sont considérés comme des lésions dysembryoplasiques leur origine glandulaire n'ayant pu être mise en évidence avec certitude.

- les tumeurs: sont interprétées comme des adénomes développés aux dépens des acinis.

Au niveau des autres viscères : la gamme des lésions est extrèmement étendue.

- le foie : est le siège de cavernomes classiquement;

- la rate : celui d'angiomes le plus souvent.

- le testicule, l'épididyme et l'ovaire renferment des kystes.

Au niveau du poumon

on a signalé des lésions kystiques ou angioadéno - mateuses.

Enfin, dans les surrénales on rencontre surtout des tumeurs adénomateuses.

PATHOGENIE

Aperçu de la pathogénie générale des phacomatoses.

Les phacomatoses sont des malformations diffuses à localisations multiples. Chacune d'entre elle montre, dans certaines manifestations, une tendance nette, mais de potentialité réduite, à la production de tumeurs (tendance "blastomateuse" pour Van BOGAERT.

Ce caractère singulier des phacomatoses reste encore mystérieux.

Pour les auteurs modernes, dont DUREUX, les phacomatoses seraient des géno-embryopathies mais surtout des génopathies.

Mais les études auquelles s'est livré cet auteur ont montré qu'il n'y avait pas de différences fondamentales dans le mécanisme des malformations quelles soient acquises ou héréditaires.

L'agent tératogène serait un gène pathologique plefotrope c'est-à-dire capable de provoquer des malformations multiples en perturbant en de multiples organes ou tissus des chaines de réactions biochimiques identiques.

Un gène pathologique consiste vraisemblablement en une modification chimique d'une ou plusieurs molécules d'acide désoxyribonucléique (ARN) contenu dans les chromosomes.

Cette modification porterait essentiellement sur l'ordre de succession de deux bases puriques (adénine et guanine) et de deux bases pyrimidiques (cystosine et thymine) constituant l'acide désoxyribonucléique en association avec le 2 désoxyribose et l'acide orthophosphorique (CUENDET).

L'information génétique étant détenue dans l'ordre de succession de ces bases une modification chimique de l'ARN

entraîne une mutation génique qui constitue une action perturbatrice dans la transmission de l'information, identique à l'action d'un agant tératogène péristatique.

L'agent tératogène agirait directement ou indirectement.

Depuis les travaux de SPEMANN on sait en effet que la différenciation des feuillets embryonnaires et du tube neural est induite par un centre organisateur primaire auquel succèdent rapidement deux centres d'organisation distincts le centre organisateur céphalique et le centre organisateur du tronc. Il est prouvé que l'intégrité du centre organisateur céphalique est nécessaire au développement du système nerveux et des organes des centres susjacents.

Or les expériences de tératogénèse expérimentale ont montré que les agents tératogènes peuvent perturber ces phénomènes d'induction (probablement en bloquant des réactions enzymatiques présidant à l'élaboration des substances inductrices).

Cette dysinduction trouble probablement, pour Van BOGAERT d'une manière grave l'organisation primaire de l'embryon, entrainant des troubles en chaine susceptibles de s'étendre aux dérivés des différents feuillets germinatifs tout en gardant souvent une prédilection pour l'un ou l'autre ou même pour certains éléments tissulaires qui en dérivent.

Les caractèristiques de chaque phacomatose dépendraient d'autre part, de nombreux facteurs tel que :

- l'affinité élective de l'agent tératogène pour certaines ébauches et du moment fragile de ces ébauches c'est-à-dire du stade de développement qu'elles ont atteint lorsqu'agit l'aggresseur.

- de la sévérité de l'aggression,

- du milieu extérieur (péristase ou environnement).

On estime que les lésions décelées au cours des phacomatoses doivent obligatoirement être déterminées au plus tard au terme du trentième jour du développement intra-utérin car à ce stade l'embryon humain est déjà hautement différencié et possède tous ses organes et viscères à l'état d'ébauches parfaitement visibles.

Mais, si ces lésions sont déterminées précocément, elles vont se développer non seulement au cours de la vie foetale intra-utérine mais encore après la naissance du fait de leur pouvoir prolifératif.

Pathogénie particulière à la maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

En ce qui concerne la maladie de Von HIPPEL-LINDAU ces notions peuvent être appliquées intégralement.

Elles permettent d'expliquer l'existence des tumeurs vasculaires de la rétine et des centres nerveux. En effet, l'origine de l'oeil et du système nerveux est commune. Le développement de l'oeil et du système nerveux passent par les mêmes étapes.

Le centre organisateur céphalique intervient aussi bien dans la formation du prosencéphale que dans celles des vésicules optiques nées de cette ébauche.

Nous avons vu que les caractèristiques de chaque phacomatose dépendraient de l'affinité élective de l'agent tératogène pour certaines ébauches et du moment fragile de ces ébauches.

Grâce à STREETER qui a débrouillé les étapes embryologiques de la circulation céphalique et aux expériences de tératogènèse expérimentale, on sait à quel moment, à peu près, est déterminée la maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

STREETER divise en cinq périodes l'embryologie de la circulation céphalique.

1) - Période angioblastique

Des canaux indifférenciés forment un plexus vasculaire principal ou primordial.

2) - Période de différenciation

Artères, veines et capillaires sont dès lors reconnaissables par leurs connexions, mais pas encore par leur structure.

3) - Période de clivage

Le plexus se différencie en trois couches : céphalique, méningée (piale et durale) et cérébrale.

4) - Période d'adaptation

Les vaisseaux modifient leur trajet et leurs dimensions pour s'adapter aux changements de forme et de dimensions des structures qu'ils irriguent.

5) - Période de différenciation histologique

Les vaisseaux acquièrent leurs caractèresadultes.

L'angiomatose rétino-cérébelleuse serait induite au stade 2.

En effet, à cette période, une perturbation détermine des fistules artério-veineuses et aussi des lésions variables allant du cavernome à l'hémangioblastome.

Mais le mécanisme intime de la formation de ces hémangioblastomes est encore inconnu.

Il reste le problème des lésions viscérales.

Lorsque la lésion splanchnique est de même nature vasculaire l'explication retenue par de nombreux auteurs est celle de l'extension aux organes splanchniques de l'anomalie constatée au niveau des dérivés ectodermiques.

En revanche lorsque les lésions splanchniques n'appartiennent à aucun type histologique particulier et nous l'avons vu la gamme en est étendue, l'explication est celle que VAN BOGAERT, TRIDON et KISSEL proposent.

Les lésions viscérales seraient le résultat d'une perturbation profonde et univoque de l'embryogénèse susceptible d'entraîner secondairement des lésions en chaîne portant à la fois sur les viscères, la peau et ses dérivés, le système nerveux et même le squelette.

GENETIQUE

Dans 20 % des cas la maladie de Von HIPPEL-LINDAU est familiale. On admet étant donné sa grande rareté que les cas familiaux sont d'origine génétique.

I Mode d'hérédité :

De nombreux arbres généalogiques ont été publiés par BRANDT, ROCHAT, MOLLER, FRANCOIS. LECULIER a consacré du reste sa thèse aux formes familiales de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU en 1966, on y trouvera les cas les plus typiques de la littérature.

L'étude de ces arbres généalogiques suggère une hérédité dominante autosomique. On ignore le numéro de l'autosome porteur de la tare.

2 La pénétrance : est faible et on l'estime à 75 %.

(Manifestation de la maladie si le gène est présent)

3 La fréquence de la maladie dans la population :

LARSON, d'après des études effectuées dans son pays la Suède, l'estime à I cas sur I3 000 (la fréquence f = o,oooo7).

4 Le coefficient de fertilité : est relativement élevé. LARSON a observé I9 patients qui ont eu entre eux 35 enfants(q=o,9).

5 Le taux de mutation : il est bas, calculé d'après la fréquence de la maladie et le coefficient de fertilité (q).

$$M = \frac{I}{2} (I-f) \quad q = 3,5 \quad I06$$

Ce taux bas s'explique par la valeur élevée du coefficient de fertilité et la rareté de la maladie.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre cette maladie et l'âge de la mère lors de la conception.

Il ne semble pas y avoir non plus de corrélation avec le numéro de l'ordre dans la fratrie.

6 Le Pronostic génétique :

La thérapeutique de la maladie étant souvent décevante sa prévention prend de ce fait d'autant plus d'importance si bien que des mesures d'eugénisme ont été envisagées, mais elles semblent difficil es à mettre en oeuvre.

Les généticiens peuvent d'ailleurs évaluer le risque (R) d'avoir un enfant atteint.

Par exemple : P signifiant la pénétrance du gène, chez les hétérozygotes dans la maladie de Von HIPPEL-LINDAU : (P=75 %) , le risque (R en pourcentage) d'avoir un enfant atteint.

a) Pour des parents normaux indemnes, sans cas pathologique dans la famille : R = 1 : 380000

b) Père ou mère atteint, sans consanguinité : R = $\frac{P}{2}$ 37,5% dans la maladie de Von HIPPEL-LINDAU.

OBSERVATION

Madame B.... Jeanne, née le 9 avril 1915, est adressée dans le service du Docteur GERMAIN, du Centre Hospitalier Universitaire de REIMS le 22 septembre 1969 avec le diagnostic de maladie de Von HIPPEL, diagnostic porté par son ophtalmologiste le Docteur QUENTIN.

L'hospitalisation a été décidée par son médecin traitant afin de rechercher la présence d'autres hémangioblastomes, en particulier cérébelleux susceptibles d'expliquer l'existence des céphalées dont la malade se plaint depuis de nombreuses années.

L'histoire clinique de la malade est la suivante :

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Son père et une soeur de son père ont souffert toute leur vie de céphalées sans qu'on ait plus de précision.

Sa mère opérée en 1963 d'une tumeur rénale est décédée deux ans plus tard.

L'unique soeur de la malade est morte en couche.

La malade a eu deux fils. L'un né en 1946 présente une myopie importante, l'autre né en 1954 présente une vue normale.

Le fond d'oeil de l'un et l'autre a été examiné par le Docteur QUENTIN, rien d'anormal n'a été décelé.

ANTECEDENTS PERSONNELS

L'oeil droit de la malade est amblyope de naissance, sans rien de notable au fond d'oeil.

Depuis l'âge de I8 ans elle souffre de céphalées qui siègent à la racine du nez et évoquent une sinusite frontale.

Au moment de son mariage en I939 les céphalées deviennent bi-temporales avec prédominance temporale droite, à caractère de migraine s'accompagnant de nausées et s'exgérant au moment des règles.

Pendant des années la malade va tenter d'atténuer ses douleurs par l'amidopyrine.

Cependant ses céphalées vont persister jusqu'à la ménopause en I964, puis cesser brusquement pendant quatre ans pour reprendre ensuite.

Il va sans dire que Madame B.... a consulté a plusieurs reprises des généralistes et des spécialistes et subi des examens complémentaires qui n'ont rien révélé de particulier.

En I968, un électroencéphalogramme n'a révélé que de discrètes altérations lentes bi-temporales, sans plus.

Des radiographies de colonne cervicale n'ont montré qu'une banale cervicarthrose.

C'est en septembre I969, qu'en raison de ses céphalées que rien ne semble expliquer, son médecin traitant le Docteur GIRARD l'adresse à l'ophtalmologiste qui d'ailleurs connait la malade depuis I950.

Il est intéressant de parcourir depuis le début les étapes de l'évolution des lésions rétiniennes.

C'est à l'âge de 35 ans que les yeux de la malade furent examinés poour la première fois par le Docteur QUENTIN.

A cette époque elle rapporte que la vision de l'oeil droit lui a toujours paru faible et elle se plaint alors d'une certaine photophobie ainsi que d'une diminution de la vue de l'oeil gauche.

L'ophtalmologiste constate que l'acuité visuelle de l'oeil droit n'est que de 4/10e non améliorable à droite, mais qu'elle atteint 9/10e à gauche après correction d'un petit astigmatisme myopique (0-0, 50).

Au fond d'oeil il découvre à droite : des veines légèrement dilatées et sinueuses, mais encore dans les limites physiologiques.

Six ans plus tard elle est examinée à nouveau après une phase migraineuse qui a duré trois jours. L'aspect du fond d'oeil est inchangé.

En 1961, elle commence a être gênée par une légère presbytie et des verres correcteurs lui sont prescrits, mais l'acuité visuelle de l'oeil droit reste à 4/10e, celle de l'oeil gauche à 9/10e .

Elle est réexaminée en 1966, pour une aggravation de la presbytie. De nouveaux verres sont prescrits et l'on note simplement alors que les veines paraissent plusdilatées et plus sinueuses que les années précédentes.

C'est en mars 1967 que la vue de l'oeil droit voit encore baisser son acuité qui n'atteint plus alors que 2/10e.

Cependant il n'y a encore rien de caractéristique au fond d'oeil, bien que soient apparus quelques exsudats sur le trajet de la temporale supérieure.

C'est finalement au mois de septembre 1969, que sur les conseils de son médecin traitant elle consulte à nouveau en raison de céphalées très violentes à prédominance occipitale.

En deux ans, l'aspect du fond de l'oeil droit s'est profondément modifié. L'ophtalmologiste peut faire à coup sûr le diagnostic de maladie Von HIPPEL.

En effet, il existe à la périphérie de la rétine deux formations kystiques ovoïdes où se réunissent artère et veine temporale supérieure. De plus, de très nombreux petits exsudats se sont produits au-dessus et en dehors de la macula et des formations gliales s'étendent sur la plus grande partie du pôle postérieur. Enfin, la rétine est soulevée dans la région temporale un peu en avant des formations kystiques.

A gauche, où l'acuité visuelle reste sensiblement normale, il y a aussi des altérations vasculaires : une dilatation veineuse très localisée sur la veine supérieure, et deux zones oedémateuses périphériques entre 11 heures et midi.

Au cours de son hospitalisation dans le service Madame B.... va subir un certain nombre d'examens complémentaires, destinés à rechercher d'autres localisations tumorales, viscérales essentiellement.

- L'examen neurologique est normal, à l'exception d'une tendance à la chute vers la gauche.

- L'examen clinique, en particulier l'examen de la peau et des muqueuses ne révèle absolument aucun angiome.

- L'aspect du fond d'oeil nous l'avons vu permet de faire le diagnostic de Von HIPPEL avec la présence à droite de deux hémangioblastomes rétiniens.

- Les radiographies de crâne ne montrent aucune altération de la voute ou de la base du crâne. Les sillons vasculaires sont discrets.

- La radiographie thoracique ne révèle aucune anomalie.

- Il n'existe aucune calcification visible dans l'aire pancréatique ou rénale sur les clichés d'abdomen sans préparation.

- L'urographie intra-veineuse est strictement normale, de même que le transit gastro-duodénal.

- L'électroencéphalogramme (Pr MORICE) montre un rythme de base peu volté, régulier, symétrique, avec une bonne réaction d'arrêt. L'hyperpnée ne produit pas d'altération pathologique. La stimulation lumineuse intermittente est normale. En résumé le tracé est peu volté mais normal.

- l'écho-encéphalogramme montre un écho médian pratiquement en place.

- Enfin, la numération globulaire ne révèle aucune anomalie nette en dehors d'une discrète leucopénie :

. le nombre des globules rouges est de 4 500 000/mm3;

. celui des globules blancs de 3 800/mm3.

. le nombre des plaquettes est de 210 000/mm3.

La scintigraphie cérébrale par suite d'incidents d'ordre technique ne put être effectuée en temps voulu.

Compte-tenu de l'éventualité d'une exploration neuro - chirurgicale à la recherche d'une tumeur de la fosse postérieure, la malade est transférée le 14 novembre 1969 à la Clinique Neuro-Chirurgicale de la Pitié, service du Professeur PERTUISET.

Dès son admission, on constate l'apparition récente d'un oedème papillaire.

Toutefois les radiographies de crâne et l'électroencéphalogramme sont inchangés.

L'artériographie vertébrale avec soustraction montre un volumineux hémangioblastome avec image de néo-vaisseaux siègeant à la partie haute de la fosse postérieure sous le sinus latéral au niveau de la partie interne de l'hémisphère cérébelleux droit.

L'intervention est décidée mais du fait d'un collapsus tensionnel important lors de l'induction anesthésique elle doit être reportée de quelques jours.

Elle aura lieu finalement le 3 décembre 1969. (Opérateur: Docteur J. PHILIPPON).

Nous transcrivons ci-après le protocole opératoire.

"Sous anesthésie locale et générale, position assise, ligne médiane; trépanation bilatérale de la fosse cérébelleuse découvrant le sinus latéral. Résection de l'arc postérieur de l'atlas. Ouverture en Y de la dure-mère. Il existe un très important engagement amygdalien bilatéral. Celui-ci est anormalement vascularisé et il existe des adhérences entre sa face profonde et l'hémangioblastome qui siège au niveau de la partie supéro-interne de l'hémisphèredroit. Cortisectomie passant à la limite du tissu tumoral parfaitement visible au niveau du cortex. On commence à disséquer la face interne et externe sans problème particulier; en-dedans il existe par contre de nombreuses adhérences vasculaires et ce temps est assez hémorragique; en haut la néo-formation est immédiatement sous-tentorielle et il ne semble pas exister de cortex entre celle-ci et la tente. Il existe des afférences artérielles, veineuses, de drai-

nage au niveau de la tente. Elles peuvent cependant en être sé - parées sans problème d'hémorragie. Dans l'ensemble, il s'agit d'un hémangioblastome du volume d'un abricot sous-tentoriel et occupant la partie supéro-interne de l'hémisphère droit et la région voisine du vermis. En-dedans elle n'atteint pas la face interne du cervelet. Hémostase assez difficile de la cavité opératoire du fait des saignements veineux diffus. Résection de l'amygdale cérébelleuse droite.

Fermeture de la dure-mère. Sutures musculo-aponévrotiques en trois plans. Sutures cutanées en deux plans".

Les suites opératoires nous ont été communiquées par le service de Neuro-Chirurgie :

"En fin d'intervention la malade est parfaitement consciente, sans déficit neurologique.

Trois heures plus tard, l'apparition de troubles respiratoires avec pauses, accompagnée d'une obnubilation incite à réintervenir.

Etant donné la notion de l'intervalle libre et la possibilité d'un saignement intra-cavitaire, on effectue une exploration de la cavité opératoire qui ne montre rien en dehors d'un oedème cérébral. L'état de la malade continue à s'aggraver et le décès survient le 5 décembre 1969, le surlendemain de l'intervention".

La vérification anatomique est refusée par la famille, il n'a pas été possible de proposer une explication concernant cette évolution fâcheuse.

L'examen histologique de cette tumeur de la fosse postérieure montre une prolifération de volumineuses cellules à cytoplasme clair, finement granuleux, centrées par des noyaux arrondis ou ovoïdes parmis lesquels on remarque d'assez nombreuses irrégularités de taille. Cette prolifération apparait partout dif - férenciée, il n'est pas constaté d'images de mitoses.

Les cellules sont réparties en flots arrondis, séparés par une résille réticulinique dense.

Les amas cellulaires les plus volumineux sont souvent creusés de cavités régulières, comblées par de nombreuses hématies. Il existe par ailleurs de véritables formations capillaires bordées par un endothélium à cellules nettement individualisées. Les capillaires sont parfois réduits à de simples fentes vasculaires, mais où l'endothélium est toujours retrouvé.

En conclusion : il s'agit d'un aspect typique d'hémangio-réticulome cérébelleux.

La vue du fond de l'oeil droit a été réalisée au moyen de plusieurs microphotos de la rétine.

La partie supérieure de l'image correspond à la partie temporale droite de la rétine et doit donc être placée à la gauche du lecteur.

CONCLUSIONS

La conception puis l'étude de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU ont été réalisées de façon fragmentaire le plus souvent.

Chacun des nombreux problèmes posé par cette affection a fait l'objet d'études approfondies de la part de spécialistes.

A propos d'une observation réunissant les symptômes les plus caractéristiques de cette affection, nous avons tenté de réunir en quelques chapitres les données actuelles la concernant.

Nous venons de le voir, chez notre malade, les première: manifestations furent comme il est de règle, les céphalées.

Pendant trente huit ans cette femme a souffert sans qu'on puisse trouver l'étiologie de ses douleurs. Sans être exceptionnel un tel délai est cependant remarquable.

Une surveillance ophtalmologique s'est exercée durant dix neuf ans et pourtant les manifestations oculaires ne purent être saisies à leur début.

Ce fait illustre bien les difficultés du diagnostic précoce.

La découverte de lésions oculaires chez cette malade imposait la recherche d'une localisation cérébelleuse de la maladie et nous avons vus qu'elle fut découverte par l'artériographie vertébrale.

Le diagnostic d'hémangioblastome cérébelleux put être porté avant l'intervention.

Les signes d'hypertension intra-crânienne sont apparus tardivement mais rapidement, liés probablement à un accroissement rapide de l'hémangioblastome cérébelleux.

On est en droit de se demander, si pratiquée plus tôt, voire même avant l'apparition des lésions rétiniennes, afin de vérifier l'origine vasculaire des céphalées, la scintigraphie cérébrale n'aurait pas permis de gagner un temps précieux dans l'établissement du diagnostic.

Peut être aurait-on trouvé alors, à l'intervention une tumeur moins volumineuse et d'exérèse plus aisée.

L'indication opératoire, chez cette femme encore jeune, ne pouvait donner lieu à discussions.

On sait cependant quelle furent les suites opératoires.

Mais quelle survie appréciable une abstention thérapeutique aurait-elle donné à notre malade.

Nous n'avons pu mettre en évidence de lésions viscérales par les différents examens complémentaires effectués du vivant de Madame B....

Ceci n'est pas pour nous étonner, au plan clinique la maladie de Von HIPPEL-LINDAU reste dominée par ses deux localisations tumorales, rétinienne et cérébelleuse, les lésions viscérales étant le plus souvent latentes.

Nous ne pouvons que regretter l'absence de vérification anatomique ce qui constitue une lacune grave pour notre observation.

Le caractère héréditaire et familial de la maladie n'apparait pas non plus à l'étude de notre cas.

Il est juste cependant de dire que l'étude des ascendants et collatéraux de la malade n'a pu être réalisée.

Seuls, les descendants ont été examinés par l'ophtalmologiste et seront suivis réguliérement à l'avenir.

La pathogénie de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU demeure obscure. Sa compréhension constitue à notre avis l'étape primordiale à franchir dans l'élucidation de cette phacomatose.

Quant à l'anatomo-pathologie elle montre que le fait pathologique principal de l'affection est la présence d'hémangioblastomes.

Or fréquemment des hémangioblastomes sont rencontrés de façon isolée.

Rien histologiquement ne permettant de distinguer ces tumeurs des hémangioblastomes inclus dans le cadre de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU, dans quelle mesure, ces hémangioblastome isolés ne représentent-ils pas des formes monosymptomatiques de la maladie ?

Depuis plusieurs années de nombreux auteurs, à la lumière de ces constations pensent que l'individualisation de la maladie de Von HIPPEL-LINDAU est trop restrictive et qu'il semble logique de considérer comme maladie de Von HIPPEL-LINDAU les cas d'hémangioblastome rétinien ou cérébelleux sans exiger la présence de plusieurs localisations.

PLAN

INTRODUCTION..... 1

LES MALADIES DE RECKLINGHAUSEN..... 5
BOURNEVILLE
STURGE WEBER KRABBE

LA MALADIE DE Von HIPPEL-LINDAU..... I4
Définition
Historique

ETUDE CLINIQUE..... I9

FORMES CLINIQUES..... 3I

DIAGNOSTIC.....35

EVOLUTION..TRAITEMENT et PRONOSTIC 39

ANATOMO-PATHOLOGIE..... 42

PATHOGENIE.....49

GENETIQUE..... .54

OBSERVATION. 56

CONCLUSIONS..... 64

BIBLIOGRAPHIE

Vu, le Président de Thèse

Professeur P. QUEREUX.

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Reims
Professeur H. GEOFFROY

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANTONOVA Ts. et Al. - On clinical and histopathological aspects of Hippel Lindau disease" Klin-Med. (Moskwa), Sept. I96I, 39-38.

2 - AUROUX M. - Phacomatoses et bases embryogiques de leur interprétation. Thèse Méd., I96I, n°47, 53 pages.

3 - BABCHIN Is. - "On familial angiomatic cuiomatosis of the cérébellum" (Hippel Lindau disease). Vop. Neirokhir, I962, 26, 54.

4 - BAILEY P., CUSHING H., EISENHARDT L. - Angioblastic méningiomas. Arch. Path.; I928, 6, 953-990.

5 - BERNEY J., HAUSSER E., SCHERRER J.R., et WERNER A. - Hémangioblastome cérébelleux et thrombocytopénie. Soc. de neuro-chir. de langue française. Sept. Oct. I966, I2, n°5, 586-587.

6 - BIRD A.V., and KRYNAUW R.A. - Lindau's disease in a south african family. Brit. J. Surg., I953, 40, 433-437.

7 - BLUMBERG B., and MYERSON R.M. - Erythrocytosis associated with cérébellar hémangioblastomz. Neurol., I957, 7, n°5, 367-369.

8 - BOGAERT L. (Van). - Pathologie des angiomastoses. Acta Neurol. Psychiat. Belge, I950, 50, 525-6I0.

9 - BOGAERT L. (Van) . - Neuropathologie générale des phacomatoses et de quelques dystrophies neuro-cutanées moins bien connues chez l'enfant. XVIII Congr. Ass. Pédiâtres Langue franç., I96I, Vol. 2, 349-386.

I0 - BOIVIN P., BOUSSER J., BRION S., et GUIOT G. - Polyglobulie et hémangiome du cervelet. Rapport de deux cas avec mise en évidence d'une substance érythropoïétique dans la tumeur et le plasma. Presse Méd., I965, 2799-2803.

11 - BONNET P., PAUFIQUE L., et GIRARD P.F. - L'angiomatose de la rétine (maladie de Von Hippel), associée à l'angiomatose du système nerveux (Maladie de Lindau) J. Méd., Lyon, I943, 24, 297-324.

12 - BRANDT R. - Zur Frage der Angiomatosis retinae. V. Graefes Archiv. ophtal., I92I, I06, I27-I65.

13 - CASSE C. - Contribution à l'étude de l'angiomatose du système nerveux central (maladie de Lindau). Thèse Méd. Alger, I942, impr., I44 p.

14 - CASTAIGNE P., DAVID M., PERTUISET B., ESCOUROLLE R. et POIRIER J. - L'ultra structure des hémangioblastomes du système nerveux central.

...

I5 - CHRISTOFERSON Lee A., GUSTAFSON B. and GENE PETERSEN A., FARGO N.D. - Von Hippel Lindau ' s disease. J.A.M.A., oct. I96I, 2I, I26-I28.

I6 - COMTE R. - Considérations sur les phacomatoses et leurs formes de passage à propos d'un cas atypique d'angiomatose oculo-cutanée. Thèse Méd., Paris I96I, n° 293, 22 pages.

I7 - CREYX, LENS-LEVY J., DAVID-CHAUSSE J., et SERRES A. - La maladie de Von Hippel-Lindau (Angiomatose rétino-cérébelleuse). J.Méd., Bordeaux I953, n° I, I30, I3-2I.

I8 - CUENDET , - Les phacomatoses. XVIIIè Congr. Ass. Pédiatres langue franç., Genève I96I, Vol.2, 259-267.

I9 - DAVID M., GARCIN R., SACHS M., et METZGER J. - Maladie de Von Hippel-Lindau à localisations multiples, cérébelleuses et médullaires révélées avant l'intervention par l'angiographie vertébrale avec soustraction. Incidence hérédo-familiale hautement probable. Neurochirurgia Stuttgart, I966, 9, 4, I2I-I32.

20 - DAVID M., MESSIMY R., SACHS M., et CHEDRU F. - Hémangioblastomes cérébelleux et compression médullaire. Presse Médicale, I968, 76, n° 5I, 24I3-24I6.

2I - DAVIS D., RUMBAUGH C., and PETTY J. - Calvarial hémangioma: Tumor Stain and Méningeal Artéry Blood Supply, Neuro Surgery, I966, 25, 56I-563.

22 - DEFRANCE D. - Une nouvelle forme de phacomatose faciale et oculaire intermédiaire entre les maladies de Sturge - Weber - Krabbe et de Von Hippel-Lindau. Bull. Soc. Belge Ophtal., Juin I953, 574-582.

23 - DEJEAN C., HERVOUET F., LEPLAT C. - L'embryologie de l'oeil et sa tératologie. Masson et Cie Edit., Paris, I958, 589-593.

24 - DELAY J., et PICHOT P. - La phacomatose angiomateuse familiale. Soc. de neurologie Paris, I946, 7, I5I-I52.

25 - DEVY M. - Les phacomatoses. Thèse Méd., Nantes-Angers, I968.

26 - DJINDJIAN R., et PANSINI A. - Diagnostic des angio-réticulomes du cervelet. Etude hématologique et artériographique (A propos de I2 cas) Semaine des Hôpitaux Paris I960, 86, 2596-260I.

27 - DJINDJIAN R. - Technique de l'artériographie de la moëlle épinière par aortographie sélective. Presse Méd., I968, 76, 4, I53-I62.

28 - DJINDJIAN R. - A propos de I5 cas d'angioréticulomes du cervelet. Presse Méd., I963, 7I, 20, I028-I030.

29 - DUREUX J.B. - Les génopathies et embryopathies neuro-ophtalmiques. Thès Méd., Nancy I956 ou I955, et Encéphale I957, 46, 253-280.

30 - FONTAN P., et LE HUNSEC F.J. - Une maladie de Von Hippel Lindau familiale. Bull. soc. Med. Milit. fr., Nov. I96I, 6, 32I-323.

3I - FRANCOIS J. - Angiomatose rétino-cérébello-viscérale de Von Hippel-Lindau. Acta neuroï. psychiât. Belge, I95I, 5I, 52I-528.

32 - FRANCOIS J. - L'hérédité en ophtalmologie. Bull.Soc. Belge Ophtal., I958, fasc. I, n° 118.

33 - FRANCOIS J. - Les manifestations oculaires des phacomatoses 2ème colloque international sur les manifestations congénitales de l'encéphale. "Les phacomatoses cérébrales". In Michaux L., et Feld M. - Paris S.P.E.I., I963, 111-136.

34 - GARCIA-BENGOGHEA F., and BERK M. - The So. Called Solid Hemangioblastomes of the Cerebellum and Vertébral Angiography. J. neurosurgery, I965, 22, 35-39.

35 - GOIZET F. - Les Angioréticulomes cérébraux. A propos de deux observations. Thèse Méd. Bordeaux, Libourne, Ottaviani, I965, 2.

36 - GUILLAUMAT L., et MERCIER J. - A propos de cinq cas d'angiomatose rétinienne, réflexions thérapeutiques. Archives d'Ophtal. I952, I2, 265-285.

37 - HIPPEL E. (Von) - Uber eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut, Klinische Beobachtungen. Arch. of Opht. I904, 59, 83-I06.

38 - HOEVE J. (Van) - Les Phacomatoses de Bourneville, de Recklinghausen, et de Von Hippel-Lindau. J. Belge neur. psychiât., I933, 33, 752-8I2.

39 - KAEMMERER E. Von und FROMM H. - Beitrag zum Problem der Von Hippel-Lindau-Krankheit. Méd. Klin I963, 38, I558-I56I.

40 - KAPLAN C., SAYRE G.P., et GREENE L.F. - Bilatéral néphrogénic carcinomas in Lindau-Von-Hippel Disease. J. og. urology. I96I, 86, I, 36-42.

41 - KISSEL P., DUREUX J.B., et SCHMITT J. - La sclérose tubéreuse de Bourneville. Encyclopédie médico-chirurgicale, 1963, 17165, 6, 10.

42 - KISSEL P., et BEUREY J. - Les géno-neuro dermatoses. VIIè Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française. Nancy, Vittel, 30-31 mai 1953, 54 pages.

43 - KISSEL P., DUREUX J.B., et SCHMITT J. - Les phacomatoses Considérations générales. Intérêt spéculatif et pratique. Revue du Prat., 1962, 9, 915-929.

44 - KISSEL P., BEUREY J., et BARBIER J. - Les génoneurodermatoses. La Presse Méd. 1952, 60, 37, 802-805.

45 - LAVOIPIERRE J. - L'angiomatose rétinienne de Von Hippel. Thèse Méd. Lyon, 1944, Impr. 77 p.

46 - LECULIER P. - Contribution à l'étude des formes familiales de la maladie de Von Hippel-Lindau. Thèse Méd. Paris, 1966.

47 - LEPOIRE J., TRIDON P., MONTAUT J., HEPNER H., PICARD L., et WEBER M. - Angioréticulome récidivant au cours d'une maladie de Von Hippel-Lindau. Aspects cliniques et artériographiques. Neuro chirurgie, Paris, 1969, 15, 7, 529-534.

48 - LEVINE S.R., WITTEN D.M., and GREENE L.F. - Néphrotomography in Lindau Von Hippel's disease. J. Neurology, Jun 1965, 93, 660-662.

49 - LINDAU A. - Studien uber Kleinhirncystenbau pathogenese un Beziehungen zur angiomatosis retinae. Acta Path. Microbiol. Scand., 1926 suppl. I, 128 p.

50 - MACINOT C., MONTAUT J., FLOQUET J. - Les hémangioblastomes cérébelleux (A propos de 7 observations). Annales Médicales de Nancy, 1970, 9, 777-782.

51 - MARTIN P. - L'angiomatose rétino-cérébelleuse et sa pathologie chirurgicale. Acta Neurol. psychiat. Belge., 1950, 50, 457-461.

52 - MAWAS J. - L'angiomatose kystique de la rétine. Presse Méd., 1931, 53, 985-987.

53 - MORELLO G., and BLANCHE M. - Cérébral Hémangioblastomas. Review of literature and report oft two personal cases. J. neuro-surgery 1963, 20, 254-264.

54 - MOUTIN P. - Les aspects psychiatriques des phacomatoses. Thèse Méd. Marseille, 1957, impr. 166 p.

55 - NAHMAN S., et DUFOUR R. - Un cas familial de maladie de Von Hippel-Lindau associée à un syndrome sympathique cervical supérieur, traitement par photocoagulation. Confin. neurol. 1959, 19, 105-117.

56 - NOBLE M. - Les Phacomatoses. J. méd. de Bordeaux, Juil. 64, 141, 1031-1041.

57 - PAGES P., et PAGES A. - Légitimité de la conception unitaire de Phacomatoses. Montpellier méd., 1957, 100ème année, 3ème série, 647-648.

58 - PAILLAS J., BOUDOURESQUES J., COMBALBERT A., BERARD M., et SALAMON G. - Angioréticulomes de la moëlle cervicale. Trois observations. Revue de neurol. 1967, 117, 416-417.

59 - PAILLAS J.E., COMBALBERT A., et LAVIEILLE J. - Angioréticulomes du cervelet. La Presse Médicale, 23 févr. 1966, 74, 497-502.

60 - PAILLAS J.E., BOUDOURESQUES J., COMBALBERT A., BERARD M., et SALAMON G. - Angioréticulomes de la moëlle cervicale. Trois observations. Presse Méd., 1968, 76, 18, 848-850.

61 - PANAS et REMY - Décollement kystique de la rétine. Anatomie pathologique de l'oeil. - Paris, 1879, 88-93. (pl. XXIV).

62 - PECKER J., KERNEC H., GUY G., FAIVRE J., et SCARABIN J.M. - Maladie de Lindau. Angioréticulome du cervelet, hémangiome du cône terminal, syndrome syringomyélique (cervical). La Presse Médicale, 20 mars 1971, 79, 14, 635-636.

63 - PLUVINAGE R. - Malformations et tumeurs vasculaires du cerveau Les Angioréticulomes ou hémangioblastomes et la maladie de Von Hippel Lindau. Masson, Paris, 1954, 247-288.

64 - PLUVINAGE R. - Les angiomes cérébelleux. Revue du Praticien. 1960, 10, 31, 3395-3413.

65 - POUYANNE H., LEMAN P., GOT M., SALLES M. - Réflexions sur six cas d'angioréticulomes du cervelet et leur expression angiographique. Neuro-chirurgie. Bordeaux et Clinique de Bagatelle. 1962, 8, 4, 405-413.

66 - POUYANNE H., LEMAN P., GOT M., SALLES M., COHADON F., et GOIZET - Les hémangiomes supra-tentoriels isolés. A propos de deux cas. Rôle diagnostic de l'angiographie. Neuro-chirurgie, Paris 1965, 11, 5, 415-428.

67 - REEVES D.L. - Vertébral hémangioma with compression of the spinal cord. J. neuro-surgery, 1964, 21, 710-712.

68 - RENARD G., et FONTAINE M. - Phacomatoses. Encyclopédie médico-chirurgicale, 1958, 21243, F 10.

69 - RETIF J. - Syringomyélie et phacomatose. Etude anatomo-clinique de deux observation de maladie de Von Hippel-Lindau associées à une syringomyélie. J. belge de neurologie et de psychiâtrie 1964, 64, 8, 833-851.

70 - RIVERA E., and CHASON J.L. - Cérébral hémangioblastoma, J. neurosurgery, 1966, tome 25.

71 - ROULET F. - L'angiomatose des centres nerveux (Maladie de Lindau) en particulier des Kystes du cervelet. Revue Méd., Suisse, 1932, 52è année, 9, 522-543.

72 - ROUSSY G., et OBERLING C. - Les tumeurs angiomateuses des centres nerveux. Presse Méd. 1930. 11, 179-183.

73 - SACHS M., RANCUREL G., ESCOUROLLE R., et POIRIER J. - Maladie de Von Hippel-Lindau. Hémangioblastomes médullaires simulant une malformation artério-veineuse. Neurochirurgie Paris, 1968, 15, n°7, 575-582.

74 - SCHMITT J. - Les formes viscérales des phacomatoses. 1959, Paris, J. Doin et Cie.

75 - STREIFF. - Aspects ophtalmologiques des phacomatoses dans l'enfance. XVIIIè Congr. Ass. Pédiâtres Langue franç. Genève, 1961, vol. 2, 230-235.

76 - SZOJCHET A. - Metameric Spinal Cord And Skin Hémangiomas. J. neurosurgery., 1968, 29, 199-201.

77 - USHER C.H. - On a few hereditary eye affections. Trans. ophtal. Soc. U.K., 1935, 55, 164-245.

78 - VIALLEFONT H. - La maladie de Von Hippel, la maladie de Lindau, Rev. d'O.N.O. 1935, n°7, 13, 485-507.

79 - WRIGHT R.L. - Familial von Hippel-Lindau's Disease. J. neurosurg., I969, vol. 30, 282-285.